Pest Management Regulatory Agency
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire

Regulatory Decision Document

RDD2000-04

Hexaconazole Fungicide (Proseed)

Hexaconazole and the formulated product Proseed (*Pest Control Products Act* registration number PCP 25892), which contains hexaconazole as the active ingredient and is used for the control of seedborne and soilborne diseases of wheat and barley in Canada, are eligible for full registration pursuant to Section 13 of the Pest Control Products (PCP) Regulations.

This Decision Document outlines the Pest Management Regulatory Agency's (PMRA) regulatory decision-making process concerning the use of hexaconazole (Proseed) agricultural fungicide on wheat and barley seed.

(publié aussi en français)

September 6, 2000

This document is published by the Submission Management and Information Division, Pest Management Regulatory Agency. For further information, please contact:

Publications Coordinator
Pest Management Regulatory Agency
Health Canada
2250 Riverside Drive
A.L. 6606D1
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Internet: **pmra_publications@hc-sc.gc.ca**
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Information Service:
1-800-267-6315 or (613) 736-3799
Facsimile: **(613) 736-3798**

Health Canada Santé Canada

Canada

1.0 Introduction

This Decision Document outlines the Pest Management Regulatory Agency's (PMRA) regulatory decision-making process concerning the use of hexaconazole (Proseed) fungicide seed treatment for wheat and barley.

2.0 Background

The PMRA carried out an assessment of available information in accordance with Section 9 of the Pest Control Products (PCP) Regulations. The assessment found that there was sufficient information, pursuant to Section 18.b, to allow a determination of the safety, merit, and value of hexaconazole and Proseed (manufactured by Zeneca Agro). The PMRA concluded that the use of Proseed in accordance with the label accompanying the product has merit and value consistent with Section 18.c of the PCP Regulations and does not entail an unacceptable risk of harm pursuant to Section 18.d.

In Proposed Regulatory Decision Document PRDD99-05 it was proposed that Proseed be registered for use in the control of seedborne and soilborne diseases of wheat and barley. Comments received by the PMRA concerning PRDD99-05 are give in Appendix 1.

3.0 Regulatory Decision

Based on the considerations outlined above, the use of Proseed on wheat and barley seed is eligible for full registration, pursuant to Section 13 of the Pest Control Products (PCP) Regulations.

List of Abbreviations

101-07276/

ADI	allowable daily intake
a.i.	active ingredient
bw	body weight
CEPA	*Canadian Environmental Protection Act*
DIR	Regulatory Directive
EEC	estimated environmental concentration
EPA	Environmental Protection Agency
FQPA	*Food Quality Protection Act*
K_{ow}	octanol–water partition coefficient
LOD	limit of detection
LOQ	limit of quantification
ng	nanograms
NOAEL	no observable adverse effect level
NOEL	no observed effect level
PCP	Pest Control Products
PDI	potential daily intake
pg	picogram
PMRA	Pest Management Regulatory Agency
ppt	parts per trillion
PRDD	Proposed Regulatory Decision Document
PSL	Priority Substances List
TDI	tolerable daily intake
TEF	toxic equivalent factor
TEQ	toxic equivalent
TSMP	Toxic Substances Management Policy
VE	virtual elimination
WHO	World Health Organization

Appendix I Comments and Responses

Comments were received by the PMRA concerning the Proposed Regulatory Decision Document PRDD99-05 *Hexaconazole* published on October 27, 1999. The comments were from government and public interest groups and related to the principles and application of the Toxic Substances Management Policy (TSMP) and assessment methodology for health and environmental aspects of hexaconazole. In following the PMRA's commitment to implement the federal TSMP, the PMRA review included consideration of Track 1 substances found as contaminants in the technical product (i.e., Proseed). The PMRA has consolidated and summarized the comments received and provides responses to the comments in the following sections.

1.0 TSMP Track 1 Microcontaminants

1.1 Comments on PRDD99-05 Sections 1.1, 4.2, 5.2.6, 6.4.3, and 8.0

1. *We object in principle to registration of any pesticide which is or contains Track 1 substances. We disagree that the presence of "very low" levels of 2,3,7,8-TCDF is consistent with requirements of the* Canadian Environmental Protection Act *(CEPA) and TSMP.*

2. *It is unclear whether the TEQ used in the assessment is in fact the total TEQ or is based only on the 2,3,7,8-TCDF. In addition, it appears that the assessment was limited to isomers, chlorinated at the 2,3,7,8 positions, which are listed as Track 1 substances. A full assessment of the effect of all microcontaminants was not conducted.*

   The TEQ of 0.1 ppt used to convert 2,3,7,8-TCDF into toxicologically equivalent concentrations of 2,3,7,8-TCDD is not relevant to birds, as the World Health Organization (WHO 19XX)[1] has agreed on a TEQ of 1.0 ppt for birds.

3. *Hexaconazole contains three dioxins, for which the U.S. Environmental Protection Agency (EPA) has set a level of concern for foods at 1 ppt. The WHO has lowered its "tolerable daily intake" (TDI) standard for dioxin from 10 pg/kg body weight (bw) to 1–4 pg/kg bw. Canada's TDI has not changed and is currently 2–10 times the WHO limit.*

4. *There is no assessment of the risks [of Track 1 substances] posed to wild birds, even though the risk of exposure is probably greater than that for humans and fish, the two receptors for which an assessment was conducted, since birds consume the treated seeds.*

[1] WHO. 19XX. XXXXX. Environ. Health Perspect. 106(12): 775–792.

1.2 Responses

1. In 1995, the federal TSMP set the goal of "virtual elimination" (VE) from the environment of Track 1 substances. The TSMP defined VE to mean "the lowest concentration of a substance that can be accurately detected and quantified using sensitive but routine analytical methods." The implementation strategies of Environment Canada's *Implementation Strategy for Existing Substances* (December 1996) and the PMRA Regulatory Directive DIR99-03 have relied on this definition and use the limit of quantification (LOQ) as a measure of having achieved VE. This definition of VE has also been adopted in the CEPA Bill C-32 (Part 5, 65), which defines VE as "reduction of the quantity or concentration of a substance in the release into the environment below the level of quantitation." The registration of new pesticides with Track1 contaminants below the LOQ is therefore consistent with the TSMP, the implementation strategy of Environment Canada, and the CEPA.

   Regulatory Directive DIR99-03 details the PMRA strategy for implementation of the federal TSMP and specifies that a new pest control product containing a Track 1 substance as a microcontaminant may be registered "where the Track 1 substance has been virtually eliminated." Additionally, the following conditions of registration must be met: (a) the level of microcontaminant in the product must be very low, i.e., below the LOQ; (b) the registrant must demonstrate that the level of microcontaminant in the product is as low as can be achieved by the application of the best available technology from a manufacturing perspective; and (c) the use of the product in accordance with the label must not represent unacceptable risks.

   The potential levels of 2,3,7,8-TCDF in different environmental media, as cited in the PRDD, are below the level of quantification and thus meet the TSMP goal of "virtual elimination." Based on an application rate of 3.03 g hexaconazole/ha, the concentration of 2,3,7,8-TCDF in soil from Proseed-treated seed would be 5.12×10^{-13} mg/kg soil, and the concentration in 30 cmof water would be 3.84×10^{-14} mg/L. These predicted concentrations are several orders of magnitude below current LOQs for these environmental media. The registrant has also demonstrated that the level of microcontaminant in the product is as low as can be achieved by application of the best available manufacturing technology. The PMRA review has concluded that the use of this product in accordance with the label will not result in unacceptable risks to health and the environment. Therefore, all conditions of DIR99-03 for registration of a new pesticide with Track 1 contaminants have been met for the proposed seed treatment use of hexaconazole.

2. Track 1 substances found in hexaconazole were 2,3,7,8-TCDF in three out of the five samples and octachlorofuran in one sample. In these analyses, a limit of detection (LOD) was established for each individual isomer in each individual sample. Almost all of the LODs fell between 5 and 20 ppt. The highest level found was 76 ppt of 2,3,7,8-TCDF in one sample. This is toxicologically equivalent to 7.6 ppt of 2,3,7,8-TCDD. The octachlorofuran was found at 270 ppt,

which is toxicologically equivalent to 0.027 ppt of 2,3,7,8-TCDD and thus does not contribute appreciably to the total amount of contaminant of toxicological concern. Since no other Track 1 substances were found in the batch containing 76 ppt TCDF, the TEQ level of 7.6 ppt used in the calculations corresponds to the sum of the TEQs in the highest batch. The total TEQs for all other batches were lower or not detected.

Analyses of five samples of hexaconazole revealed no dioxins with 2,3,7,8 substitution. Two furans with 2,3,7,8 substitution were detected. It is the isomers chlorinated at the 2,3,7,8 positions that are considered toxicologically significant and, according to the TSMP, are listed as Track 1 substances. The other isomers contribute comparatively little to the toxicity of a complex mixture.

We agree that the toxic equivalent factor (TEF) of 0.1 for 2,3,7,8-TCDF is not applicable to birds and has been changed to 1.0. Even with this increased TEF the risk to birds related to 2,3,7,8-TCDF remains acceptable.

3. The level of concern set by the U.S. EPA is only for dioxins and furans which display chlorine substitution in the 2,3,7, and 8 positions. The analysis of hexaconazole found two furan isomers with 2,3,7,8 substitution, but no 2,3,7,8-substituted dioxins were detected. Based on the lower TDI of 1 pg/kg bw set by the WHO, the dietary risk for all subpopulations including infants and children is still very low. The calculated potential daily intake (PDI) for various age groups was no greater than 0.4% of the 1 pg/kg bw TDI set by the WHO.

   The PDI was calculated based on the maximum concentration of microcontaminants on treated seeds (not for animal or human consumption) which was higher than that on the progeny seeds. The PDI for the grains grown from treated seeds would be even lower.

4. Based on an application rate of 3 mL of formulation per kg of seed and a maximum seeding rate of 202 kg/ha for wheat, the application rate is 3.03 g hexaconazole/ha. This is equivalent to 2.303×10^{-10} g of 2,3,7,8-TCDF/ha, i.e., 23 pg of 2,3,7,8-TCDF on 202 kg of treated seed will be spread out on 1 ha of land. At this level of dilution, an acute or chronic effect on seed-eating birds is not expected, even if all the treated seeds are lying exposed on the surface. This is supported by the information cited in the Environment Canada PSL document on dioxins and furans, which indicated that based on intake of 2,3,7,8-TCDD in daily food, the semichronic no-effect level for birds is 2100 ng of 2,3,7,8-TCDD/kg bw.

2.0 Human Health: Toxicology and Food Residues

2.1 Comments on PRDD99-05 Section 3.1

5. *It is possible that hexaconazole, like its contaminants the dioxins, are endocrine-disrupting chemicals. These are most toxic to the fetus: fetotoxicity was observed in studies of rats and rabbits in the absence of maternal toxicity. Dioxins and endocrine-disrupting chemicals interfere with hormonal systems and cause*

disorders of the reproductive system. The signs of abnormal gonadotrophic stimulation (i.e., increased testicular atrophy and increased incidence of Leydig cell tumours observed in the high-dose rats) and the abnormalities of reproductive organ development observed in the teratology study could be due to endocrine disruption from this chemical.

6. *It is puzzling why the teratology columns contain the highlighted words "No Teratogenic Effects At Any Dose Tested" when teratogenic effects were clearly observed and noted.*

7. *The toxicology data base did include a teratology study, but as usual no functional end points were assessed in the offspring. In addition, there was no immunotoxicity study, nor a developmental neurotoxicity study.*

8. *Under the provisions of the 1996* Food Quality Protection Act (FQPA), *"an additional tenfold margin of safety for the chemical residue and other sources of exposure shall be applied for infants and children to take into account potential pre- and post-natal toxicity and completeness of the data with respect to exposure and toxicity to infants and children." Given that increased sensitivity to the fetus was shown in the reproductive toxicity tests, an additional safety factor, or a least a data base uncertainty factor, would have been applied under FQPA reevaluations. Since important developmental toxicity tests are unavailable, and because one of the prime effects of dioxins is on the immune system, this could be a factor of 10 which would change the allowable daily dose (ADI) to 0.0005 mg/kg bw.*

9. *Why was this product not registered in the United States?*

2.2 Responses

5. As noted in the toxicology summary, hexaconazole is a member of the azole class of chemicals which are known to induce liver toxicity and to inhibit cytochrome P450 monooxygenase and subsequent hydroxylation of steroids and fatty acids. The nature and sequence of effects observed in animal toxicity studies are consistent with what is known about this class of chemicals. It is believed that liver toxicity plays an important role in the effects observed in the testes. In the study of chronic toxicity in rats, as the severity of the observed liver toxicity increased, adverse effects were observed on lipid metabolism. At progressively higher doses, the alterations in lipid metabolism lead to changes in testicular function (possibly mediated through alterations in steroid levels), ultimately leading to the observation of Leydig cell tumours. Hence, these signs of abnormal gonadotropic stimulation observed at the high dose of the rat chronic toxicity study are the result of a cascade of effects initially triggered by effects on the liver at much lower dose levels. One principle that is inherent in the hazard assessment is consideration of the dose–response relationship. In performing a risk assessment, appropriate safety factors are applied to the relevant no observed effect level (NOEL) from the toxicology data base. In the case of hexaconazole, the application of safety factors against the NOEL for the liver effects provides an

extra level of protection or "buffer" to the testicular effects observed at higher doses. This approach provides reasonable assurance that anticipated exposure levels resulting from the use of hexaconazole would be orders of magnitude below those which that elicited any adverse effects on the endocrine system.

As a point of clarification, there were no abnormalities of reproductive organ development observed in the teratology or reproductive toxicology studies.

6. Hexaconazole is not a teratogen. The effects in offspring observed in the teratology studies were considered variations or delays in development and not malformations (terata). In evaluating developmental toxicity studies, the PMRA makes a clear distinction between the variations and malformations for regulatory purposes and regulates chemicals that demonstrate malformations much more aggressively than those which elicit variations. This approach is consistent internationally. Developmental variations or delays occur frequently in untreated animals. Generally, they are considered reversible, are highly dependent on dose in treated groups, and do not affect fetal survival, development, or function. Malformations are rare, irreversible structural changes that are likely to adversely affect fetal survival, development, or function.

7. In the studies which form a toxicological data base, there are numerous parameters that provide evidence for potential effects on organ systems such as the neurological and immunological systems. For example, chemicals that affect the immune system generally affect immune organ pathology (lymph nodes, spleen, bone marrow), haematology parameters (white blood cell counts, differentials), and the ability to resist infection or neoplastic events. Such parameters are examined in the toxicology data base involving several animal species and including lifetime exposures. Similarly, the toxicology data are closely assessed for effects on the neurological system. If the evidence suggests that these and other organ systems might be affected, additional information is requested to further this investigation. Upon examination of the toxicological data base for hexaconazole, it was concluded that there were no indications of adverse effects on other organ systems and hence further studies and information were not required.

8. PMRA's approach for ensuring safety to infants and children is consistent with that of the U.S. EPA. Like the U.S. EPA, the PMRA applies additional uncertainty factors when warranted by the results observed in the data base. The increased sensitivity of the fetus and the observations suggesting adverse effects on the endocrine system were flagged as warranting additional attention. These issues were addressed in the PRDD. To set the ADI, the PMRA used the lowest no observable adverse effect level (NOAEL) from the study of chronic toxicity in rats rather than a higher NOAEL from the teratology study with the end point of concern. By doing this, a 500-fold safety margin was built into the risk assessment for the observed fetal variations. This also resulted in a 1000-fold safety margin for the observed testicular effects. These are considered acceptable.

9. Hexaconazole has not been assessed for use as a fungicide seed treatment for barley and wheat in the United States. At the time of making their submission, the company (Zeneca Agro) chose to apply for registration in Canada only.

3.0 Drinking Water

3.1 Comments on PRDD99-05 Sections 4.2 and 5.3.5

10. The drinking water limit has not been adequately addressed in Section 4.2. The PDI is not defined and there is no clear explanation as to what " +10% drinking water" means.

11. No information was provided regarding the disposal or fate of the fungicide after the treatment process. The potential contamination of drinking water via wastewater cannot be fully determined at present .... The document contained no monitoring data on residues of hexaconazole or its transformation product 1,2,4-triazole in surface water, drinking water, and groundwater.

12. In Section 5.3.5, a factor which may require clarification is the use of 0.5% as an estimated value for runoff. Is the estimated runoff based on data or a model? Animals could be drinking from streams and ponds contaminated by runoff. The possibility of uptake and accumulation in animals should be assessed, and residue analysis data should be collected for food of animal origin.

13. 1,2,4-Triazole was found to be persistent in loamy soil and moderately persistent in other soils. Although the compound did not migrate deep into the soil, there is a possibility of runoff into creeks and streams, with an accumulation in water over time.

3.2 Responses

10. The PDI is calculated from the amount of residue that remains on each food when the pesticide is used according to the proposed label and the intake of that food in the diet. PDIs are calculated for various Canadian subpopulations and age groups.

    In general, a dietary risk assessment is calculated based on the PDI for foods plus an estimated 10% of the ADI allotted to water, the latter being an exaggerated estimation. In the case of hexaconazole, the estimated environmental concentration (EEC) for human drinking water is $\leq$0.0076 mg active ingredient (a.i.)/L. When a dietary risk assessment is calculated using the EEC value for drinking water, the PDI for foods plus drinking water for various subgroups, including infants, children, and seniors, is <19% of the ADI.

11. The potential contamination of drinking water via wastewater will be minimal. Based on the proposed method of seed treatment, there will be minimal production of wastewater. Unused pesticide material will be saved and reused later to treat more seeds, and therefore the issue of disposal will not arise.

12. The runoff factor of 0.5% was based on data obtained in field studies by Wauchope (1978)[2]. According to the data, a 0.5% runoff value should be used for soil-incorporated pesticides. As indicated in the PRDD, runoff calculations were based on the pesticide being applied directly to the soil and then incorporated into the soil. It is recognized that runoff from treated seed planted in the soil might be different.

A log K_{ow} value of 3.9 indicates a potential for bioaccumulation, where K_{ow} is the octanol–water partition coefficient. However, as indicated in the PRDD, data from studies on fish and residue levels of hexaconazole in rat and goat tissue and milk showed that bioaccumulation was limited.

Residues of hexaconazole were not detected in wheat grain, straw, or forage. Thus, the concern about uptake and accumulation in food animals consuming feed or water is not warranted.

13. It is estimated that at the seed-treatment application rate of Proseed, the concentration of the transformation product 1,2,4-triazole in the soil will be below the level of detection (0.01 mg/kg). Thus, the potential for runoff of substantial amounts of 1,2,4-triazole residues would be minimal.

4.0 Occupational Exposure

4.1 Comment on PRDD 99-05 Section 3.6.1

14. Although nearly all occupational exposure is expected to be via the dermal route, almost all of the toxicological studies were performed for exposure via the oral route. The dermal absorption data generated in the rat using 14C-hexaconazole were used to correct for dermal occupational exposure. Differences in rat versus human dermal absorption are not specifically accounted for in occupational risk assessment.

4.2 Response

14. Dermal absorption studies where the compound is applied to human skin *in vivo* provide the most relevant information for human exposure and risk assessment. However, toxicity and ethics preclude the use of humans for such studies. Therefore, animal studies typically are performed to assess dermal absorption. Based on comparative data, rat skin has consistently been shown to be more permeable to topically applied compounds than human skin. Therefore dermal absorption studies with rat skin would overestimate dermal absorption in humans and provide a conservative (i.e., higher) estimate of absorbed dose in humans.

---

[2] Wauchope, R.D. 1978. The pesticide content of surface water draining from agricultural fields — a review. J. Environ. Qual. 7(4): 459–472.

5.0 Environmental Toxicology and Fate

5.1 Comments on PRDD99-05 Forward and Sections 6.0, 6.4.1, 7.6, and 8.0

15. *There is no mention ... of the standard reproduction studies conducted with the bobwhite quail and the mallard duck. We believe this issue needs to be addressed because treated seeds represent a high-exposure situation for birds which usually coincides with the timing of reproduction .... Given the effects seen with two [previously reviewed] fungicides of the same chemical family, we strongly believe the same attention should be given to the potential reproductive effects on birds of hexaconazole.*

16. *Statements such as "Proseed may be applied as a seed treatment at very low use rates (1.5 g a.i./100 kg seed)" and " ... has the advantage of a very low rate of activity, thus potentially reducing pesticide loading" may imply that the use of a substance is safe or safer than a substance used at a higher rate. The important point is that a product is used at a rate that is biologically active, and as such it is irrelevant if this rate is "low" or "high." What matters is the biological activity of the product, not the total loading in and of itself.*

17. *EC_{50} is referred to as an "Environmental Concentration 50%;" EC_{50} is in fact a "median effective concentration."*

5.2 Responses

15. At the time of the review of hexaconazole, avian reproduction studies were not part of the data requirements for this use pattern. However, the PMRA has since revised the data requirements and now has included these studies in its list of those required for all outdoor use patterns. Avian reproduction studies on bobwhite quail and mallard duck for hexaconazole were requested from the applicant. The PMRA reviewed these studies and found that if all treated seed was exposed on the soil surface and the birds ate the treated seed at a maximum feeding rate (4.17% of mallard body weight per day and 8.94% of bobwhite body weight per day), there would be adequate margins of safety for reproductive effects. These margins were ×24 for mallard duck and ×4.3 for bobwhite quail. It is concluded that the use of hexaconazole as seed treatment for wheat and barley will not be a risk to wild birds such as mallard duck and bobwhite quail.

16. Relative to other fungicides currently used in Canada for the same purpose, Proseed provides similar disease control using less active ingredient. However, we agree that it is the biological activity of the product that matters.

17. Agree.

Agence de réglementaire de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Document des décision réglementaires

RDD2000-04

Fongicide Hexaconazole (Proseed)

La matière active, hexaconazole, et la formulation pour le traitement des semences, Proseed (n° d'homologation 25892), qui contient de l'hexaconazole, employée contre des maladies du blé et de l'orge transmises par les semences ou dans le sol, sont admissibles à une homologation complète en vertu de l'article 13 du *Règlement sur les produits antiparasitaires*.

Le présent document décrit l'étape du processus de prise de décision d'homologation par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant l'emploi du fongicide agricole hexaconazole (Proseed) sur les semences de blé et d'orge.

(also available in English)

Le 6 septembre 2000

Ce document est publié par la Division de la gestion des demandes d'homologation et de l'information, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6606D1
2250, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

1.0 Introduction

Le présent document décrit l'étape du processus de prise de décision d'homologation par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) concernant l'emploi du fongicide agricole hexaconazole (Proseed) sur les semences de blé et d'orge.

2.0 Contexte

L'ARLA a procédé à une évaluation des renseignements disponibles conformément à l'article 9 du *Règlement sur les produits antiparasitaires* (RPA) et les trouve suffisants, conformément à l'alinéa 18.b du Règlement, pour qu'on puisse déterminer l'innocuité, les qualités et la valeur de l'hexaconazole et du Proseed fabriqués par la Zeneca Agro. L'Agence parvient à la conclusion que l'emploi du Proseed conformément à l'étiquette présente des qualités et de la valeur, conformément à l'alinéa 18.c du Règlement, et qu'il n'est pas à l'origine d'un risque inacceptable, conformément à l'alinéa 18.d du Règlement.

L'emploi de ce produit pour lutter contre des maladies du blé et de l'orge transmises par les semences ou dans le sol a été soumis pour homologation dans le projet de décision réglementaire PRDD99-05. L'Agence a pris connaissance des commentaires reçus (annexe 1).

3.0 Décision réglementaire

Compte tenu de ce qui précède, l'emploi du Proseed sur les semences de blé et d'orge est admissible à une homologation complète conformément à l'article 13 du RPA.

Liste des acronymes

ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CPE	concentration prévue dans l'environnement
DJA	dose journalière acceptable
DJP	dose journalière potentielle
DSENO	dose sans effet nocif observable
DSEO	dose sans effet observable
EPA	Environmental Protection Agency
ET	équivalence toxicologique
EV	élimination virtuelle (quasi-élimination)
FET	facteur d'équivalence toxicologique
FQPA	*Food Quality Protection Act* (É.-U.)
LCPE	*Loi canadienne sur la protection de l'environnement*
LD	limite de détection
LQ	limite de quantification
LSIP	Liste des substances d'intérêt prioritaire
m.a.	matière active
m.c.	masse corporelle
OMS	Organisation mondiale de la santé
pg	picogramme
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
ppt	parties par trillion
RPA	*Règlement sur les produits antiparasitaires*

Annexe I Commentaires et réponses

En réponse à son projet de décision réglementaire (PRDD) *Hexaconazole* publié le 27 octobre 1999, l'ARLA a reçu un certain nombre de commentaires. Ceux-ci proviennent de milieux gouvernementaux ou émanent de groupes d'intérêts publics. Ils portent sur les principes et l'application de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST) comme sur les méthodes d'évaluation des incidences sanitaires et environnementales de l'hexaconazole étudié en soi. De manière à respecter les engagements de l'ARLA face à la mise en oeuvre de la politique fédérale de gestion des substances toxiques, on a inclus dans cette évaluation l'examen des substances de la voie 1 qui contaminent le produit de qualité technique. L'Agence a compilé et résumé les commentaires qu'elle a reçus et elle y répond ci-dessous.

1.0 Microcontaminants de la voie 1 de la PGST

1.1 Commentaires concernant les sections 1.1, 4.2, 5.2.6, 6.4.3 et 8.0 du PRDD

1. *Pour des raisons de principe, nous nous opposons à l'homologation de tout pesticide qui est une substance de la voie 1 ou qui en contient. Nous ne sommes pas de l'avis voulant que de « très faibles » concentrations de 2,3,7,8-TCDF respectent les exigences de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (LCPE) et de la PGST.*

2. *On voit mal si l'équivalence toxicologique (ET) appliquée aux estimations correspond bien à l'ET totale ou si elle est fondée uniquement sur le 2,3,7,8-TCDF. En outre, il semble que l'estimation ait été cantonnée seulement aux isomères chlorés aux positions 2,3,7,8, qui figurent sur la liste des substances de la voie 1. Il n'y a pas eu d'estimation de l'effet des microcontaminants pris dans leur totalité.*

   L'ET de 0,1 appliquée à la conversion des concentrations du 2,3,7,8-TCDF en concentrations toxicologiquement équivalentes de 2,3,7,8-TCDD est inexacte dans le cas des oiseaux, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ayant adhéré à une ET de 1 pour ces espèces (Environmental Health Perspectives vol.106 (12):775-792).

3. *L'hexaconazole contient trois dioxines pour lesquelles l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis a fixé à 1 ppt (trillion) la concentration préoccupante dans les aliments. L'OMS a abaissé sa norme de « dose journalière admissible » (DJA), de 10 à 1-4 picogrammes (pg) par kg de masse corporelle (m.c.). La DJA canadienne n'a pas changé; elle demeure à 2-10 fois la limite fixée par l'OMS.*

4. *Il n'existe pas d'estimation des risques (substances de la voie 1) pour l'avifaune sauvage même si son risque d'exposition est probablement supérieur à ce qu'il est chez l'humain et chez le poisson, les deux groupes chez qui une telle estimation a été réalisée, puisque les oiseaux consomment la semence traitée.*

1.2 Réponse

1. En 1995, le gouvernement fédéral fixait, dans sa PGST, l'objectif de l'élimination virtuelle (EV) des substances de la voie 1 dans l'environnement. La PGST définit l'EV comme la plus faible concentration d'une substance pouvant être détectée et dosée précisément grâce à des méthodes analytiques précises, mais courantes. Les stratégies de mise en oeuvre d'Environnement Canada[1] et la DIR99-03 de l'ARLA se sont appuyées sur cette définition et emploient la limite de quantification (LQ) comme mesure de l'atteinte de l'EV. Cette définition a également été retenue dans le projet de loi canadienne sur la protection de l'environnement (C-32, partie 5, 65), où l'EV (quasi-élimination) est définie comme suit : « la réduction définitive de la quantité ou concentration de cette substance à un niveau inférieur à la limite de dosage ». L'homologation de nouveaux pesticides contenant des contaminants de la voie 1 sous la LQ respecte la PGST, la Stratégie d'Environnement Canada de mise en oeuvre pour les substances existantes et la LCPE.

   La directive d'homologation DIR99-03 explique en détail la stratégie de l'Agence visant la mise en application de la PGST fédérale. Elle précise qu'un nouveau produit antiparasitaire contenant comme microcontaminant une substance de la voie 1 peut être homologué lorsque la substance de la voie 1 a été virtuellement éliminée. De plus, il faut que les conditions suivantes d'homologation soient respectées : a) la concentration du microcontaminant dans le produit est très faible, c.-à-d. sous la LQ, b) le demandeur d'homologation fait la preuve que la concentration du microcontaminant dans le produit est aussi faible que possible grâce à l'application de la meilleure technologie de fabrication disponible, c) l'application du produit selon le mode d'emploi de l'étiquette ne devrait pas présenter un risque inacceptable.

   Comme il est mentionné dans le PDR, les concentrations potentielles de 2,3,7,8-TCDF dans les différents compartiments de l'environnement sont inférieures au seuil de quantification, donc respectent l'objectif de l'« élimination virtuelle » de la PGST. Avec l'hypothèse d'une dose de 3,03 g hexaconazole/ha, la concentration de 2,3,7,8-TCDF dans le sol provenant de semences traitées au moyen du Proseed s'élèverait à $5{,}12 \times 10^{-13}$ mg/kg sol, et la concentration dans 30 cm d'eau serait de $3{,}84 \times 10^{-14}$ mg/L. Ces prévisions sont de plusieurs ordres de grandeur inférieures aux LQ observées dans ces compartiments de l'environnement. Le demandeur d'homologation a également fait la preuve que la teneur du microcontaminant dans le produit est aussi faible qu'elle peut l'être grâce à l'application de la meilleure technologie de fabrication disponible. L'examen réalisé par l'ARLA mène à la conclusion que l'emploi du produit conformément à l'étiquette ne présente pas de risques inacceptables pour la santé et l'environnement. Par conséquent, toutes les conditions de la DIR99-03 pour l'homologation d'un nouveau pesticide contenant des contaminants de la voie 1

[1] Stratégie d'Environnement Canada de mise en oeuvre pour les substances existantes (décembre 1996)

sont réunies en ce qui regarde l'usage proposé de l'hexaconazole sur les semences.

2. Les substances de la voie 1 trouvées dans l'hexaconazole sont le 2,3,7,8-TCDF, trouvé dans trois des cinq échantillons, et l'octachlorofurane dans un des échantillons. Au cours de ces analyses, une limite de détection (LD) de chacun des isomères a été déterminée dans chacun des échantillons. Pratiquement toutes les LD se sont situées entre 5 et 20 ppt. La plus forte à être obtenue s'élève à 76 ppt de 2,3,7,8-TCDF dans un échantillon. C'est l'équivalent toxicologique de 7,6 ppt de 2,3,7,8-TCDD. La concentration d'octachlorofurane s'est élevée à 270 ppt, ce qui est l'équivalent toxicologique de 0,027 ppt de 2,3,7,8-TCDD. Cette substance ne contribue pas de façon appréciable à la contamination totale d'importance toxicologique. Puisque aucune autre substance de la voie 1 n'a été trouvée dans le lot contenant 76 ppt de TCDF, le degré d'ET, soit 7,6 ppt, utilisé pour les calculs correspond à la somme des ET dans le lot à la plus forte concentration. L'ET de tous les autres lots est inférieure ou n'a pas été détectée.

   L'analyse de cinq échantillons d'hexaconazole n'a révélé la présence d'aucune dioxine à substitution en 2,3,7,8. Deux furanes à substitution en 2,3,7,8 ont été détectés. Ce sont les isomères chlorés en 2,3,7,8 qui sont jugés être d'importance toxicologique, par conséquent qui constituent des substances de la voie 1. Les autres isomères contribuent comparativement peu à la toxicité d'un mélange complexe.

   Nous reconnaissons que le facteur d'équivalence toxique (FET) de 0,1 pour le 2,3,7,8-TCDF n'est pas applicable aux oiseaux. Il prend maintenant la valeur de 1. Cependant, même avec cette hausse, les risques que le 2,3,7,8-TCDF pose pour les oiseaux demeurent acceptables.

3. Le seuil de préoccupation fixé par l'EPA ne s'applique qu'aux dioxines et aux furanes à substitution par le chlore aux positions 2,3,7 et 8. L'analyse de l'hexaconazole a dévoilé la présence de deux isomères du furane à substitution à ces positions, et aucune dioxine à substitution en 2,3,7,8 n'a été décelée. En prenant la DJA de l'OMS, fixée à 1 pg/kg m.c., le risque d'intoxication par le régime alimentaire chez les sujets de toutes les sous-populations, nourrissons et enfants compris, demeure très faible. La dose journalière probable (DJP) calculée pour les différents groupes d'âge ne dépasse pas 0,4 % de la DJA de l'OMS, soit 1 pg/kg m.c.

   En outre, la DJP a été calculée en retenant pour les calculs la concentration maximale de microcontaminant sur des semences traitées (qui ne sont pas destinées à la consommation humaine ou animale), et qui est supérieure à celle observée sur les graines issues de ces semences. La DJP définie à partir de ces graines serait encore plus faible.

4. À une dose de 3 mL de formulation par kg de semences, et à un taux d'ensemencement maximal de 202 kg/ha pour le blé, la dose d'hexaconazole est de 3,03 g/ha. Cela équivaut à $2{,}303 \times 10^{-10}$ g 2,3,7,8-TCDF/ha; c.-à-d. que

23 pg 2,3,7,8-TCDF sur 202 kg de semences traitées seront répandus sur une superficie d'un hectare. À cette dilution, on ne pense pouvoir observer d'effet aigu ou chronique sur les oiseaux granivores même si toutes les semences traitées sont exposées sur le sol. Cet avis est confirmé par des renseignements cités dans le document de la Liste des substances d'intérêt prioritaire (LSIP) sur les dioxines et les furanes d'Environnement Canada. On y lit qu'en cas d'une absorption quotidienne de 2,3,7,8-TCDD dans les aliments, le seuil sans effet semi-chronique s'élève à 2100 ng de 2,3,7,8-TCDD/kg m.c chez les oiseaux.

2.0 Hexaconazole - santé humaine

2.1 Toxicologie et résidus dans ou sur les aliments

Commentaires concernant la section 3.1 du PRDD99-05

5. *Il est possible que l'hexaconazole et ses contaminants, les dioxines, soient des composés chimiques perturbateurs du système endocrinien. Ils sont très toxiques pour le foetus : la foetotoxicité a été observée dans les études sur le rat et le lapin en l'absence de toxicité pour la mère. Les dioxines et les composés chimiques perturbateurs du système endocrinien interfèrent avec les systèmes hormonaux et provoquent des désordres du système reproducteur. Les signes d'une stimulation gonadotrope anormale - atrophie testiculaire accrue, hausse de l'incidence de tumeurs à cellules de Leydig signalée chez des rats exposés à de fortes doses et anomalies au niveau du développement des organes reproducteurs - observés dans l'étude sur les effets tératologiques pourraient être attribuables à une perturbation du système endocrinien causée par ce composé.*

6. *On se demande pourquoi les colonnes sur la tératologie contiennent les mots mis en évidence « PEU IMPORTE LA DOSE TESTÉE, PAS D'EFFET TÉRATOGÈNE » alors que des effets tératogènes sont clairement observés et signalés.*

7. *La base de données sur la toxicité comprend une étude sur les effets tératogènes, mais, comme d'habitude, aucun effet toxicologique cherché fonctionnel n'a été évalué chez les descendants. De plus, il n'y a pas d'étude sur l'immunotoxicité ni d'étude sur la neurotoxicité sur le plan du développement.*

8. *Aux termes de la Food Quality Protection Act (FQPA) de 1996, une marge de sécurité supplémentaire d'un facteur de 10 s'appliquant au résidu chimique et à d'autres sources d'exposition sera calculée dans le cas des nourrissons et des enfants, de manière à tenir compte de la toxicité potentielle avant et après la naissance et de l'exhaustivité des données relatives à l'exposition et à la toxicité pour les nourrissons et les enfants. Comme les essais sur la toxicité sur le plan de la reproduction font état d'une sensibilité accrue chez le foetus, un facteur additionnel de sécurité, ou du moins un facteur d'incertitude appliqué à la base de données, aurait été appliqué dans le cas de réévaluations en vertu de la FQPA. Puisqu'il n'y a pas d'essais importants, disponibles sur la toxicité sur le plan du développement, et parce que l'un des principaux effets des dioxines est exercé sur*

le système immunitaire, on pourrait appliquer un facteur de dix, ce qui ferait passer la DJA à 0,0005 mg/kg m.c.

9. *Pourquoi ce produit n'a-t-il pas été homologué aux É.-U.?*

2.2 Réponse

5. Comme il est indiqué dans le sommaire sur la toxicité, l'hexaconazole fait partie de la classe des composés chimiques dits « azoles » dont on sait qu'ils sont toxiques pour le foie et qu'ils inhibent la cytochrome P450 monooxygénase et l'hydroxylation subséquente des stéroïdes et des acides gras. La nature et la séquence des effets dans les études sur la toxicité chez des animaux correspondent bien avec les effets connus de cette classe de composés chimiques. On croit que la toxicité hépatique compte pour beaucoup dans les effets observés sur les testicules. Dans l'étude sur la toxicité chronique chez le rat, des effets nocifs sur le métabolisme des lipides ont été observés à mesure que la toxicité hépatique s'aggravait. Ces effets nocifs ont conduit à des changements au niveau du fonctionnement testiculaire (par l'intermédiaire possible de changements des concentrations des stéroïdes), ultimement à l'apparition de tumeurs à cellules de Leydig. Ainsi, ces signes de stimulation gonadotrope anormale observés aux fortes doses dans l'étude de toxicité chronique chez le rat résultent d'une chaîne d'effets initialement déclenchés par les effets sur le foie à des doses bien inférieures. L'examen de la relation dose-réponse est un élément essentiel, inhérent à l'estimation des risques. Lorsqu'on procède à une estimation des risques, on applique des facteurs de sécurité appropriés aux doses sans effet observable (DSEO) tirées de la base de données toxicologiques. Dans le cas de l'hexaconazole, l'application de facteurs de sécurité à la DSEO pour la toxicité hépatique confère une marge de protection supplémentaire, une zone tampon en quelque sorte, contre les effets testiculaires observés aux doses plus élevées. Cette façon de faire procure une assurance raisonnable que les degrés prévus d'exposition à l'hexaconazole seraient inférieurs par des ordres de grandeur aux doses à l'origine de tout effet nocif sur le système endocrinien.

   Une précision, aucune anomalie dans le développement des organes reproducteurs n'a été signalée lors des études sur les effets tératogènes et sur les effets toxicologiques sur le plan de la reproduction.

6. L'hexaconazole n'est pas tératogène. On juge que les effets sur la descendance signalés dans les études tératologiques constituent des variantes ou des retards du développement, non pas des malformations. Lors de l'évaluation des études sur la toxicité sur le plan du développement, à des fins réglementaires, l'ARLA fait une nette distinction entre les variantes et les malformations, et elle réglemente de façon beaucoup plus rigoureuse que les autres les composés chimiques à l'origine de malformations. Cette façon de procéder est usitée partout dans le monde. Les variantes ou les retards du développement sont fréquents chez les sujets non traités. On considère qu'en général, ils sont réversibles, en étroite relation avec la dose chez les sujets des groupes traités et qu'ils ne nuisent pas à la survie, au développement ou à la santé des foetus. Les malformations sont des changements

structurels irréversibles qui se produisent rarement et qui sont susceptibles de nuire à la survie, au développement ou à la santé des foetus.

7. Dans les études pour lesquelles il existe une base de données toxicologiques, il existe de nombreux paramètres fournissant des indices d'effets potentiels sur les systèmes organiques comme le système nerveux ou le système immunitaire. Par exemple, les composés chimiques qui nuisent au système immunitaire exercent généralement des effets nocifs qui se manifestent aussi au niveau de la pathologie des organes correspondants (ganglions lymphatiques, rate, moelle osseuse), à celui des paramètres hématologiques (leucocytémie, différentiels) et ils abaissent la résistance aux infections et aux phénomènes néoplasiques. Ces paramètres sont examinés à partir de la base de données, où sont considérées plusieurs espèces animales et où figurent des cas d'exposition pour toute la durée de la vie. De la même façon, l'Agence examine attentivement les données toxicologiques afin de déceler des effets sur le système nerveux. Lorsque les faits observés donnent à penser que ces systèmes organiques ou d'autres pourraient être touchés, elle demande qu'on lui fournisse d'autres renseignements afin de poursuivre son enquête. L'examen de la base de données toxicologiques de l'hexaconazole permet à l'Agence de conclure qu'il n'existe pas de signes d'effets nocifs sur d'autres systèmes organiques. Par conséquent, de nouveaux renseignements ou études ne sont pas requis.

8. La méthode adoptée par l'ARLA pour s'assurer de la sûreté des produits pour les nourrissons et les enfants correspond à celle adoptée par l'EPA des États-Unis. Comme cette agence, l'ARLA applique aussi des facteurs d'incertitude additionnels lorsque c'est justifié par les résultats observés dans la base de données. La sensibilité supérieure du foetus et les observations signalant l'existence d'effets nocifs sur le système endocrinien ont été désignées comme éléments méritant une attention additionnelle. Ces points ont été abordés dans le PDR. Pour déterminer la DJA, l'ARLA a pris la plus faible dose sans effet nocif observable (DSENO) dans l'étude sur la toxicité chronique chez le rat plutôt qu'une DSENO supérieure obtenue dans l'étude tératologique employant la valeur cherchée préoccupante. Ce faisant, on a incorporé une marge de sécurité de 500 dans l'estimation du risque relatif aux variantes observées chez le foetus. Cela se traduit aussi par une marge de sécurité de 1000 pour les effets sur les testicules. L'ARLA juge que c'est acceptable.

9. Cet usage de l'hexaconazole n'a pas été évalué aux É.-U. Au moment de présenter cette demande d'homologation, la compagnie a décidé de se limiter au Canada seulement.

3.0 Eau potable

3.1 Commentaires sur les sections 4.2 et 5.3.5 du PRDD99-05

10. La limite dans l'eau potable n'a pas été examinée de façon adéquate dans la section 4.2. La DJP n'a pas été définie, et aucune explication claire de la signification du 10 % supplémentaire pour l'eau potable n'est donnée.

11. *Aucun renseignement n'est fourni en ce qui a trait à l'élimination ou au devenir du fongicide après le traitement. Il est impossible pour l'instant de déterminer le degré de contamination potentielle de l'eau potable par les eaux résiduaires... Le document ne contient aucune donnée de surveillance relative aux résidus de l'hexaconazole ou de son produit de transformation, le 1,2,4-triazole, dans l'eau de surface, dans l'eau potable et dans l'eau souterraine.*

12. *À la section 5.3.5, il serait peut-être utile de mieux expliquer pourquoi on emploie la valeur de 0,5 % comme estimation du ruissellement. Est-elle basée sur des données ou sur un modèle? Des animaux pourraient boire l'eau de cours d'eau et d'étangs contaminés par l'eau de ruissellement. La possibi té d'une absorption et d'une accumulation dans les tissus animaux devrait être é uée, et des résultats d'analyse des résidus dans les aliments d'origine animale devraient être fournis.*

13. *On signale que le 1,2,4-triazole est persistant dans les sols loameux, modérément persistant dans les autres. Même s'il n'a pas beaucoup migré en profondeur dans le sol, il existe une possibilité de ruissellement de ce composé dans les cours d'eau et de son accumulation avec le temps.*

3.2 Réponse

10. La DJP est calculée à partir de la quantité de résidus restant sur chaque aliment étudié lorsque le pesticide est utilisé conformément au projet d'étiquette, ainsi qu'à partir de l'importance de chacun de ces aliments dans le régime alimentaire. Les DJP sont calculées en fonction de diverses sous-populations canadiennes et de diverses classes d'âge.

    En général, une estimation du risque d'origine alimentaire est calculée à partir de la DJP déterminée pour les aliments plus 10 % de la DJA attribuée à l'eau, ce qui est une estimation exagérée. Dans le cas de l'hexaconazole, la concentration prévue dans l'environnement (CPE) pour l'eau destinée à la consommation humaine prend la valeur de ≤ 0,0076 mg m.a/L. Lorsqu'une estimation du risque d'origine alimentaire est calculée à partir de la valeur de la CPE dans l'eau potable, la DJP correspondant aux aliments et à l'eau potable chez les différentes sous-populations, notamment les nourrissons, les enfants et les personnes âgées, est inférieure à 19 % de la DJA.

11. La contamination potentielle de l'eau potable par les eaux résiduaires sera minime puisque, à cause de la méthode de traitement des semences proposée, le problème des eaux résiduaires ou de l'élimination ne se posera pas. Les quantités non utilisées du produit seront conservées en vue de leur réutilisation.

12. Le facteur de 0,5 % est fondé sur les valeurs obtenues dans le cadre d'études au champ par Wauchope (1978)[2]. Selon les données, il faudrait utiliser la valeur de

[2] Wauchope, R.D. 1978. *The pesticide content of surface water draining from agricultural fields - a review.* J. Environ. Qual. 7(4): 459-472.

0,5 % pour le ruissellement dans le cas des pesticides incorporés dans le sol. Comme il est indiqué dans le PRDD, les calculs relatifs au ruissellement sont basés sur l'application du pesticide directement sur le sol pour y être incorporé. On reconnaît que le ruissellement à partir de semences traitées qui ont été plantées pourrait différer.

Un log K_{oe} de 3,9 révèle un potentiel de bioaccumulation. Cependant, comme il est indiqué dans le PRDD, les données provenant des études sur le poisson et sur la teneur en résidus de l'hexaconazole dans les tissus du rat et de la chèvre, y compris le lait, montrent que la bioaccumulation est limitée.

On n'a pas décelé de résidus d'hexaconazole dans les grains, la paille ou le fourrage de blé. Donc, les préoccupations relatives à leur absorption et à leur accumulation dans les tissus d'animaux exposés par les aliments pour animaux et par l'eau, et destinés à la consommation humaine, ne sont pas justifiées.

13. Il est estimé qu'à la dose proposée pour le traitement des semences, la concentration du produit de transformation 1,2,4-triazole dans le sol sera inférieure à la limite de détection (0,01 mg/kg). Donc, les risques de ruissellement de résidus de 1,2,4-triazole en quantités importantes sont minimes.

4.0 Exposition professionnelle

4.1 Commentaires concernant la section 3.6.1 du PRDD99-05

14. Même si on prévoit que l'exposition professionnelle se fera presque totalement par exposition cutanée, pratiquement toutes les études toxicologiques portent sur l'exposition par la voie orale. Les données sur l'absorption par la voie cutanée obtenues chez le rat au moyen du ^{14}C-hexaconazole ont servi à corriger pour une exposition professionnelle par la voie cutanée. On ne tient pas compte spécifiquement des différences entre le rat et l'humain sur le plan de l'absorption cutanée pour la détermination du risque professionnel.

4.2 Réponse

14. Les études sur l'absorption cutanée où le composé est appliqué in vivo sur la peau de personnes fournissent les renseignements les plus pertinents en ce qui concerne l'exposition humaine et l'estimation des risques. Cependant, les possibilités d'intoxication et des raisons d'ordre éthique rendent impossible ce type d'études. C'est pourquoi on procède ordinairement à des essais sur des animaux pour l'évaluation de l'absorption par voie cutanée. Les comparaisons de données montrent que la peau du rat est plus perméable aux produits administrés par application topique que celle des personnes. Par conséquent, les études sur l'absorption cutanée chez le rat se trouveraient à constamment surestimer l'absorption cutanée chez l'humain et conduiraient à une estimation prudente (c.-à-d. supérieure) de la dose absorbée par les personnes.

5.0 Hexaconazole - Écotoxicité et devenir dans l'environnement

5.1 Commentaires concernant les sections Avant-propos, 6.0, 6.4.1, 7.6, 8.0 du PRDD99-05

15. *Il n'est pas fait mention... des études normalisées sur la reproduction du colin de Virginie et du canard colvert. Nous pensons que ce point doit être examiné parce que les semences traitées constituent une source importante d'exposition des oiseaux qui coïncide ordinairement avec leur période de reproduction... À l'examen des effets de deux autres fongicides (déjà examinés) de la même famille de composés chimiques, nous sommes fermement d'avis qu'il faut apporter autant d'attention aux effets possibles de l'hexaconazole sur le potentiel de reproduction des oiseaux.*

16. *Des énoncés tels que « Le Proseed peut être appliqué sur la semence à de très faibles doses (1,5 g m.a./100 kg de semences) » et « offrant l'avantage d'une très faible dose de matière active, ce qui contribue à réduire la charge en pesticides. » peuvent laisser entendre que l'emploi d'une substance peut se révéler sûr ou plus sûr que celui d'une autre appliquée à une dose supérieure. Le point important est qu'un produit est utilisé à la dose à laquelle il est biologiquement actif et que, cela étant, il importe peu de savoir si la dose est « faible » ou « élevée ». C'est l'activité biologique du produit qui compte, pas la charge totale en elle-même.*

17. *On dit de la CE_{50} qu'elle est une concentration environnementale 50 %. La CE_{50} est en réalité une concentration efficace médiane.*

5.2 Réponse

15. Au moment de l'évaluation de l'hexaconazole, les études sur la reproduction des oiseaux ne faisaient pas partie des exigences en matière de données pour ce profil d'emploi. Cependant, l'ARLA a depuis revu ces exigences et a inclus ces études dans la liste de celles qui sont exigées pour toutes les utilisations à l'extérieur. Elle a demandé que des études sur les effets de l'hexaconazole sur la reproduction du colin de Virginie et du canard colvert lui soient fournies. Elle a examiné ces études et constaté que si toute la semence traitée était laissée à découvert sur le sol et que les oiseaux s'en nourrissaient à la dose alimentaire maximale (4,17 % de la m.c. du colvert par jour, 8,94 % de celle du colin), les marges de sécurité seraient adéquates quant aux effets sur la reproduction. Elles sont de 24× chez le colvert et de 4,3× chez le colin. L'Agence arrive à la conclusion que l'emploi de l'hexaconazole pour le traitement des semences de blé et d'orge ne constitue pas un risque pour l'avifaune (p. ex., le colvert et le colin).

16. À comparer à d'autres fongicides couramment employés au Canada pour le traitement des semences, le Proseed procure une protection équivalente à une dose moindre de matière active. Toutefois, nous sommes aussi d'avis que ce qui compte, c'est l'activité biologique du produit.

17. D'accord.